

University of Groningen

No pain no gain

Harbers, Marten

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Harbers, M. (2016). *No pain no gain: Exploration and validation of experimental pain models in human healthy volunteers for applications in drug development and implications of quantitative sensory testing in neuropathic pain patients*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

7

SUMMARY AND CONCLUSIONS

In this thesis the scientific results from several studies are presented regarding methods for testing acute and neuropathic pain symptoms in experimental pain models in healthy human subjects as well as the application of Quantitative Sensory Testing (QST) in a neuropathic pain patient population. The results from these studies can contribute to the selection of appropriate pain tests and pain measures applied in pain research and can contribute to the development and improvement of scientific methods used in early phase clinical trials in drug development of novel analgesics.

In **chapter 2** we quantified the test-retest reliability for a broad range of tests for nociceptive pain and innocuous somatosensory functioning. QST measures and subjective pain ratings for continuous heat and cold pain were tested in three sessions one week apart. This design was chosen to be equivalent to a three-way crossover placebo and positive control drug development trial. Secondly, we investigated the influence of body location by using three different body sites (hand, arm, foot).

Continuous pain rating tests showed better test-retest reliability compared to QST measures. The reliability of subjective pain ratings for continuous pain was very good for all tests and even excellent for the cold pressor test. Results showed that in general the QST measures and subjective pain ratings tested showed an 'acceptable' to 'good' test-retest reliability. Overall, thermal QST tests showed less variance between sessions than mechanical QST tests. Some differences in reliability were found between body sites; the dorsal hand showed higher variability compared to the inner forearm. Because the hand is more exposed to painful and somatosensory stimuli in daily life (think of cold weather, hot stoves, cutting yourself etc.), it could well be that this induces a lot of variance both between subjects and within subjects between periods (1 week apart in this case). Although this hypothesis requires further investigation, it can be recommended to avoid test locations that have been in frequent contact with painful and somatosensory stimuli during day to day life.

The standardization of outcome measures in experimental studies and clinical trials in patients is very important to determine the true potential of novel analgesic compounds in drug development. Furthermore, the use of standardized tests in clinical trials enables a better comparison between the potential of new analgesics in development and registered drugs on the market. It is important to have test-retest data before designing a study; the results presented in this thesis show that the characteristics of the test and/or of the test location can add unwanted variance. While keeping these limitations in mind, in general the high test-retest reliability in our study for the applied measures supports the use of a standardized QST battery in drug development of novel analgesics to improve assay sensitivity of a clinical trial.

Several of the measurements tested for reliability in chapter 2 were tested once more in **chapter 3** to evaluate the applicability and sensitivity for opioid efficacy in acute pain. This

study used a typical double-blind placebo-controlled two-way crossover design to evaluate the effect of remifentanyl vs. placebo on QST measures and continuous pain tests. Crossover designs are commonly used in clinical trials to reduce between subject variance. On the down side, crossover designs can introduce learning effects and other carryover effects from the drug or the pain tests itself from the previous period. Learning effects can be avoided by assuring a proper training and familiarization with the pain tests used in the trial. Carryover effects from the drug itself can be minimized by making the wash-out long enough to assure that the drug is not active any more in the body (At least 5 half-lives of the drug should be used as a guideline for the wash-out period). More difficult to counteract are the psychological effects like treatment expectations that induce a placebo/nocebo effect. Of course, keeping the study blinded is required but this can be compromised if the side-effects of the active compound are predictive of the treatment that is received, thus influencing possible placebo/nocebo effects. If there is a strong side effect profile one should consider using an active placebo to disguise the side-effects of the active compound. Depending on the between subject variability of the measurement one is using one could opt to use a between subject parallel design instead of a within subject crossover design. This will avoid any carryover effects but if the between subject variance is too high it will require a very large number of volunteers making this study design less suitable for clinical trials as recruitment efforts, costs and time constraints can increase significantly.

146

In the described acute pain study with the remifentanyl intervention, the Heat Pain Threshold (HPT) and the Pressure Pain Threshold (PPT) showed the most robust drug effect with the least variance. Therefore, these two measurements can be recommended to be used as primary outcome measures in clinical trials for opioid analgesic efficacy. From the continuous pain measurements, the cold pressor test was by far the most effective test although the heat pain stimulation also showed a significant analgesic effect. Based on our results, using one or two of these robust outcome measures instead of a broad test battery will be sufficient and more efficient to measure opioid efficacy. Of course, one should keep in mind that these measures are specifically suitable for opioids. Different classes of drugs work on different receptor types and nociceptive pathways. Therefore, when the mechanism of a drug candidate is (partly) unknown, it will always be worthwhile to use a broad multimodal test battery in early clinical development to test efficacy of novel analgesic compounds.

We showed that QST & continuous pain measures are robust measures that are applicable for acute pain tests in clinical trials. In **chapter 4** we presented data from the QST data we collected in patients suffering from neuropathic pain. The QST protocol as described by the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) is a relatively new initiative to introduce standardized assessments of somatosensory functioning in chronic

pain patients, especially neuropathic pain patients (Rolke et al., 2006; Grone et al., 2012). This initiative can lead to an improved characterization of pain patients by comparing them with a large database of healthy volunteer derived reference values. Likewise we have created a database at the pain management center of the UMCG which contains QST data from over 250 neuropathic pain patients and 250 healthy volunteers. The QST results from 90 patients with unilateral neuropathic pain presented clear evidence that not only the painful pathological body side had an abnormal somatosensory function but that also the contralateral opposite body site, often used as an internal control, showed signs of abnormal somatosensory functioning. In effect, this means that one should be very cautious with the common practice to regard the contralateral side as normal or healthy a priori. As it turns out, there are sensory dysfunctions present at the non-painful body side of a patient as well. This finding has implications for appropriate diagnostic evaluation of neuropathic pain patients and stresses the importance of independent reference values from healthy volunteers, not only in a research setting but also in clinical practice. The role of QST in research and clinical practice has recently been described in a consensus paper on QST issued by the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) from the IASP. The authors state that although QST is not expected to replace traditional bedside examinations in the clinic, QST should be regarded as complementary and can provide additional and more detailed information on the somatosensory function of patients. They also critically point out that the complexity and long duration of a full QST test battery make it difficult to incorporate such a test battery into routine clinical practice (Backonja et al., 2013). This means we should try to develop a simplified QST battery with fewer tests that are less time-consuming which makes it easier to be integrated into the clinical routine of physicians. Studies on sensitivity and reliability of the different measures can guide us in developing a simplified QST battery keeping only those measures that give the best results while minimizing the loss of information by reducing the number of tests.

147

The last two chapters of this thesis describe the development of the new Heat Capsaicin Warmth (HCW) model. The HCW model is a newly adapted experimental pain model building on an existing topical capsaicin model for neuropathic pain. We found that the results we obtained with existing models were not always satisfactory. Especially inducing a stable state of allodynia was not deemed reliable with other pain models in our hands. Other studies report similar experiences, for instance Yucel et al (2001) compared different capsaicin models and concluded that there was still a need for a better experimental model which produces more stable allodynia both between subjects and between sessions without increasing the burden for the volunteer.

Additionally, existing capsaicin models were lacking the presence of stable continuous on-going pain, one of the main symptoms of chronic neuropathic pain and an important

outcome measure for analgesic efficacy. Only the electrical sensitization model induced a stable period of continuous pain combined with hyperalgesia and allodynia. Therefore, we aimed to develop a capsaicin model that could induce on-going continuous pain in combination with stable secondary hyperalgesia and allodynia.

In **chapter 5** we tested four different combinations of heat, capsaicin and warmth to investigate the best experimental combination of sensory input for our model to achieve our main goals: a stable period of on-going pain and allodynia. We increased the strength of the capsaicin to 0.3% and kept the capsaicin cream continuously on the skin. This induced an ongoing pain experience, however the intensity of the continuous pain induced by capsaicin alone gradually decreased over time. To counteract this attenuation we applied a continuous warmth stimulus of 33 °C (in later studies (chapter 6) this was increased to 37 °C) on top of the capsaicin cream resulting in a more stable continuous pain over the entire study period. Adding the 5 minutes heat sensitization resulted in a faster onset of the secondary hyperalgesia and allodynia. After we chose the optimal model design based on this pilot study, we performed a direct comparison between our HCW model and the existing heat-capsaicin rekindling model described by Petersen and Rowbotham (1999). Our results showed that both models induced robust secondary hyperalgesia, although the extent of hyperalgesia was larger for our new HCW model. Furthermore, only our HCW model consistently induced allodynia and a stable period of continuous pain. Importantly, the HCW model induced a robust allodynia in 80% of the subjects compared to only 25% in the older model. An explanation for this could be the link between continuous on-going pain and allodynia. Previous studies have shown that continuous pain intensity is correlated with the degree of allodynia (LaMotte et al., 1991; Koltzenburg et al., 1992). Based on these findings it could be hypothesized that the relatively short period of nociceptive input in traditional topical capsaicin models does not result in robust continuous pain and therefore is not sufficient to induce pronounced allodynia in healthy subjects. In contrast, in the HCW model the increased capsaicin strength of 0.3% did induce a stable continuous pain and therefore resulted in the development of allodynia in almost all subjects in the HCW model.

In **chapter 6** we performed a pharmacological validation of the HCW model using the well-known drugs gabapentin and remifentanyl. Our data showed that gabapentin significantly reduced the extent of secondary allodynia and hyperalgesia compared to placebo. Remifentanyl also reduced secondary allodynia but not hyperalgesia and in addition alleviated continuous on-going pain. Although there were some significant changes between the first and the second visit, in general the HCW model had good repeatability within the crossover design and showed good sensitivity to detect significant analgesic and anti-hyperalgesic drug effects.

As mentioned above, one of the key aspects of the HCW model is the reliability of

the allodynia it induces. Allodynia is an often seen symptom of neuropathic pain and has a major impact on the quality of life of these patients. Therefore, the reduction of allodynia should be considered an important predictor of efficacy in human experimental pain models. Having a model that reliably induces allodynia is therefore of great importance. We have shown in our pharmacological validation study with the HCW model that it was in fact the allodynia that was most clearly reduced for both remifentanyl and gabapentin. These findings support the potential of the HCW model as an experimental pain model well-suited for early phase clinical trials.

All results taken into account, the HCW model is an innovative experimental capsaicin model that has demonstrated stable secondary hyperalgesia, allodynia and continuous pain. The HCW model has improved the validity of the topical capsaicin model for neuropathic pain because it showed a better resemblance to the clinical manifestations of key symptoms of neuropathic pain. On top of that, the HCW model has a good repeatability and sensitivity. It can very well be used in a crossover design to repeatedly induce neuropathic pain symptoms in healthy volunteers and has adequate sensitivity to detect drug effects on secondary allodynia, hyperalgesia and continuous pain. Its sensitivity to two very different classes of compounds used in this study adds to the validity of this model. Therefore, we believe the HCW model is well suited for early clinical development of novel analgesic drugs aimed for the treatment of neuropathic pain.

149

In a recent review paper on neuropathic pain, Attal and colleagues conclude that there are not enough large scale comparative clinical trials, that the outcome measures should not be limited to pain intensity but incorporate quality of life, that we need more standardized tools in clinical trials and finally that there should be a better description of responder profiles for treatment types (Attal et al., 2010; Attal, 2012). The work presented in this thesis adds to the discussion that is needed to reach a consensus about standardized tools for pain assessment and sensory functioning in acute and chronic pain in both patients and healthy volunteers. Setting up a QST database like ours can help in selecting patients for phase II trials. Also, combining the results from experimental human pain models with patient studies can lead to well validated methods that will result in increased assay sensitivity in clinical trials for drug development of novel analgesics, ultimately leading to a lower human pain burden.

REFERENCES

- Attal, N. (2012). Neuropathic pain: mechanisms, therapeutic approach, and interpretation of clinical trials. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 18(1), 161-175.
- Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T. S., et al. (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology : The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 17(9), 1113-e88.
- Backonja, M. M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J., et al. (2013). Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*, 154(9), 1807-1819.
- Grone, E., Crispin, A., Fleckenstein, J., Irnich, D., Treede, R. D., & Lang, P. M. (2012). Test order of quantitative sensory testing facilitates mechanical hyperalgesia in healthy volunteers. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 13(1), 73-80.
- Koltzenburg, M., Lundberg, L. E., & Torebjork, H. E. (1992). Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain*, 51(2), 207-219.
- LaMotte, R. H., Shain, C. N., Simone, D. A., & Tsai, E. F. (1991). Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, 66(1), 190-211.
- 150 Petersen, K. L., & Rowbotham, M. C. (1999). A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model. *Neuroreport*, 10(7), 1511-1516.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., et al. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain (London, England)*, 10(1), 77-88.
- Yucel, A., Miyazawa, A., Andersen, O. K., & Arendt-Nielsen, L. (2001). The effect of heat conditioning of the primary area before and after induction of hyperalgesia by topical/ intradermal capsaicin or by controlled heat injury. *Somatosensory & Motor Research*, 18(4), 295-302.

DANKWOORD

Het is zover! Ik geloof dat ik dat wel mag zeggen. Begin 2007 begon ik een promotieproject binnen het Top Instituut Pharma, een samenwerking tussen de overheid, de universiteit en het bedrijfsleven ter bevordering van behandelingen voor chronische pijn. Een onderwerp dat voor mij als biologisch psycholoog precies op het juiste snijvlak lag van psychologie en medische wetenschappen. Tevens een complex en ingewikkeld onderzoeksgebied waarin mijn collega's en ik als nieuwelingen - zeker in het begin - onze weg nog moesten vinden. Dat het eindresultaat enige tijd heeft moeten duren, heeft uiteraard ook te maken gehad met mijn overstap van de universiteit naar PRA en met de geboorte van mijn twee lieve kinderen Teije en Ede. Werk en kinderen, het slokt heel wat tijd van je op en zo bleef het vaak zoeken naar tijd om aan mijn proefschrift te besteden. Daarom ben ik des te gelukkiger dat ik het nu met iedereen kan delen. Dat gaat uiteraard gepaard met de nodige bedankjes want zonder al de onderstaande mensen was het niet gelukt.

Als eerste wil ik mijn promotor en copromotores bedanken. Hans, jouw eeuwige optimisme heeft me altijd weer de juiste impuls gegeven om door te gaan met ons project. Wat ik mij nog goed herinner waren de mini-colleges die je mij gaf over de nuances van de neurotransmittersystemen in het brein en de korte inleidingen op het gebied van de celbiologie en de klinische farmacologie. Hierdoor kreeg ik als beginnend AIO een fantastische introductie in de biologische psychiatrie. Ook onze prettige koffietafel-gesprekken heb ik altijd zeer gewaardeerd. Tegenwoordig werken wij regelmatig samen op CNS- en pijnprojecten binnen PRA en ben je een gewaardeerde collega geworden.

151

Wia, jij zat vanuit PRA in het TIP project en hebt in mijn ogen als geen ander de kar van het project getrokken. Jouw inzet om de subsidie hiervoor binnen te halen en het project daarna vorm te geven is van grootte klasse geweest. Jij was de schakel tussen de universiteit en PRA en hoewel we regelmatig tegen de grenzen van beide werelden aanliepen, heb jij enorm geholpen om hier op een goede manier uit te komen. Al woon je niet meer in het mooie Groningen, ik denk nog altijd met veel plezier terug aan onze dinertjes, zeker die bij jullie thuis in jullie prachtige tuin.

Ruud, jij kwam pas later in beeld op ons project om het neuroimaging gedeelte op het NIC te ondersteunen, nadat eerdere kandidaten niet de juiste bleken. Met jouw komst konden we een vaste plek creëren voor ons onderzoek binnen het NIC. Uiteindelijk is het imaging

werk niet in dit proefschrift gekomen, maar dat doet niets af aan de goede herinneringen die ik heb aan onze samenwerking.

Uiteraard bedank ik mijn leescommissie prof. dr. G.J. Groen, prof. dr. J.M.A. van Gerven en prof. dr. C.P van Wilgen voor het lezen en beoordelen van mijn proefschrift.

Om mij bij te staan bij mijn verdediging heb ik straks twee geweldige paranimfen aan mijn zijde. Job, wij gaan al jaren terug en jij bent mijn beste vriend. Het gemak waarmee ik met jou over onze levens kan praten is elke keer weer mooi om te ervaren. Frank, mijn broer en vriend, jij staat zo dicht bij mij en wij kennen elkaar zo goed dat het niet anders kon dat jij een van mijn paranimfen zou zijn.

Onderzoek doen kan soms een eenzame aangelegenheid zijn en bij tijd en wijle heb ik dat ook wel eens zo gevoeld. Gelukkig werd ik de meeste dagen bijgestaan door mijn kamergenoot en mede AIO binnen het TIP project, Karl-Heinz Konopka. Karl, jouw excentrieke combinatie van Duitse 'Gründlichkeit' met Engelse humor maakte onze samenwerking elke dag weer bijzonder. Zonder jouw scherpe oog zouden er ongetwijfeld meer fouten in mijn manuscripten zijn geslopen en je creativiteit heeft mij altijd geïnspireerd. We zijn allebei weer onze eigen weg gegaan (je zult altijd wel blijven zwerven is mijn gevoel), maar de toevallige momenten dat wij elkaar weer spraken op een congres voelden altijd snel weer vertrouwd, zoals op ons kamertje in de 'villa terracotta' bij psychiatrie.

152

Ook alle anderen binnen het TIP project wil ik van harte bedanken. Marten van Wijhe voor je vele bespiegelingen en anekdotes over de patiënten die jij behandelde. Jij liet mij meelopen met jouw spreekuur waardoor ik niet alleen over chronische pijn kon leren uit de boeken, maar ook in de praktijk. Nog belangrijker, hierdoor kon ik zien waarvoor we uiteindelijk allemaal dit onderzoek deden: om bij te dragen aan een goede behandeling van patiënten met chronische pijn. André van Vliet, al was je in het begin wat op de achtergrond bij het TIP project, later heb ik je bij PRA leren kennen als een zeer bevoegen wetenschapper, die overal iets van afweet, het liefst alles tot op het kleinste detail uitzoekt en altijd weer met interessante theorieën komt over onderwerpen die volgens jou te weinig onderzocht worden. Ik ben er van overtuigd dat vele van jouw ingevingen of ideeën in de toekomst nog wel eens juist zullen blijken te zijn. Andrea Houghton, thanks for sharing your view on our research from the pharma side and for always making sure that our ideas were applicable in clinical trial settings. Your journey through the different companies due to acquisitions and mergers cannot have been easy at times but you always managed to stay involved in our small research group.

Voor mijn promotie kwam ik vanuit de psychologische faculteit naar het Universitair Centrum Psychiatrie (UCP) en moest ik daar mijn weg zien te vinden. Vooral dankzij de hulp van Margo en Jacqueline van het secretariaat, is me dat uiteindelijk enigszins gelukt

Als pijnonderzoeker kwam ik uiteraard regelmatig op het pijncentrum van het UMCG. Bianca, bedankt voor de administratieve ondersteuning binnen het UMCG en voor het inplannen van afspraken in de drukke agenda's van sommige artsen. Ook onze twee verpleegkundigen, Petra en Anneke, die alle QST testen bij de 250 patiënten en de 300 gezonde vrijwilligers hebben afgenomen, wil ik van harte bedanken voor hun indrukwekkende prestatie.

Hoewel het fMRI onderzoek dat we binnen mijn project gedaan hebben uiteindelijk niet in dit proefschrift is gekomen, wil ik toch een aantal mensen van het NIC bedanken. Anita en Judith voor al het scannen. Het was soms niet eenvoudig om alle scans vlotjes te laten verlopen met de nodige pijnapparatuur die het hier en daar nog wel eens wilde begeven. Remco voor alle theoretische en praktische MRI-input. Jouw aanstekelijke enthousiasme is altijd een inspiratie. Hedwig voor je nuchtere Groningse humor die mij altijd met plezier het NIC deed inlopen. Wellicht krijg je die sleutel nog eens van me.

Ook mijn stagiaire Jolanda bedankt voor al je hulp op het project over anticipatie angst en pijn.

153

Uiteraard ook alle proefpersonen en vrijwilligers bedankt, zonder jullie was dit onderzoek niet mogelijk geweest.

Na mijn tijd op het UMCG ontstond de mogelijkheid om bij PRA te gaan werken. Eerst op de afdeling wetenschappelijk zaken (WeZa) en later bij project management. Ik wil al mijn collega's bedanken voor de leuke tijd die ik hier heb gehad en nog steeds heb. In bijzonder de heren van WeZa: Ad, André, Berend en Thijs en mijn collega's bij PM: Petra, Wendy, Marion, Gemma, Marielle, Ruud, Kim, Giulia, Claudia en Jackelien als mede mijn leidinggevend: Ronald, Helen en Erik. Ook gaat mijn dank uit naar Jan, Gerk en Frans van de afdeling statistiek voor hun bijdrage aan de studies in hoofdstuk 2 en 6. Nada Al Kotbi bedank ik voor haar werk als PI voor de studies die bij PRA zijn uitgevoerd.

Naast onderzoek en werk spelen familie en vrienden een belangrijke rol in mijn leven. Zeker als het soms even tegenzit, helpt het om even te relativeren en je te realiseren wat echt belangrijk is. Dankzij jullie allemaal heb ik de juiste balans kunnen houden tussen werk en plezier. Mijn vrienden op en rond de tennisbaan: Peter en Mariëlle, Sarah en Bavius,

Berber en Marieke, Wouter en Denise, Sterre en Piet, Rose en Nico, Hugo, Jelco en Annemarie, Eva en Jody, Erik en Anneriek, bedankt voor de leuke tijden op en naast de baan. De mensen uit de Maartens tijd: Job en Erna, Natalie en Tim, Marjolein, Charlotte en Martijn, Tineke en Jochem, ik vind het heel bijzonder dat wij nog altijd ons jaarlijkse etentje weten te organiseren.

Sinds kort heb ik de Oosterpoort verruild voor Helpman, maar een paar oude buurtjes wil ik speciaal bedanken voor hun gezelligheid. Uit de Boumanstraat: Hans, Erna, Roland en Saskia en om de hoek niet te vergeten Marie-Jose en Wijnand.

Peter, je naam vind je hierboven al een keer terug, maar ik wil jou ook nog speciaal bedanken voor al je werk dat je hebt gestopt in het ontwerp en de opmaak van mijn proefschrift. Werkelijk duizendmaal dank.

Mijn schoonfamilie waarvan ik al weer heel wat jaren onderdeel uit maak: Janneke, Maarten en Jeanette, Nina en Mark en Marjolein. Ik ben blij dat ik jullie heb leren kennen.

154

Mijn familie, we zijn dan wel 'patchwork', maar het is wel een prachtig motief. Mama en Bert, Papa en Mare, Lara, Joanna en Frank, Doite en Sietze, Sanne en Fleur en alle kindjes. Jullie zijn heel belangrijk voor mij.

En natuurlijk mijn twee lieve jongens Teije en Ede. Elke dag mag ik jullie kleine stapjes in deze grote wereld bewonderen en elke dag ben ik trots om jullie papa te zijn.

Als laatste Lisette waarmee ik al vele jaren samen ben. Lieve Liesje, wat ben ik blij dat wij elkaar hebben leren kennen en dat wij al zo'n lange tijd samen genieten van het leven. Van studie naar werk, van kamers naar samenwonen en huizen kopen en dat alles met onze vrienden en familie om ons heen. En dan ook nog twee prachtige zoons die wij samen opvoeden. Voor dit alles ben ik je zeer dankbaar en zonder jouw vertrouwen en af toe een strenge aanmoediging was ik niet zo ver gekomen. Met jou deel ik mijn vreugde en mijn zorgen en bespreken wij onze dromen. Ik weet zeker dat ze heel mooi worden.

NO PAIN NO GAIN

EXPLORATION AND VALIDATION OF EXPERIMENTAL PAIN MODELS IN HUMAN HEALTHY VOLUNTEERS FOR APPLICATIONS IN DRUG DEVELOPMENT AND IMPLICATIONS OF QUANTITATIVE SENSORY TESTING IN NEUROPATHIC PAIN PATIENTS

Pain management is one of the major challenges for modern day medicine. The International Association for the Study of Pain has estimated that the prevalence of persistent chronic pain could be as high as 35 %. Meaning that 1 in 3 people will experience some period in their lives where they suffer from chronic pain. This high burden chronic pain places on our society underlines the importance of developing useful and effective analgesic therapies. In this thesis we have explored a set of methods for testing experimental pain models in healthy human subjects for acute pain and neuropathic pain as well as the application of Quantitative Sensory Testing (QST) in patients with neuropathic pain. As a general hypothesis we tested if using standardized QST measures for acute and neuropathic pain in both healthy volunteers and patients would improve the reliability of the outcome measures in efficacy studies. Furthermore we aimed to develop a more robust topical capsaicin model for neuropathic pain to achieve reliable hyperalgesia and allodynia in combination with continuous tonic pain. Our results showed that the heat pain threshold, the pressure pain threshold and the cold pressor test are the most reliable and robust measures for acute nociceptive pain to test analgesic efficacy, whereas the cold pain threshold is less applicable due to high variability and a large placebo effect. In general the high test-retest reliability in our study for the applied measures supports the use of a standardized QST battery in drug development of novel analgesics to improve assay sensitivity of a clinical trial. Our QST database demonstrated that many patients with chronic pain not only have abnormal somatosensory functioning at their painful pathological body side but also on the contralateral (non-painful) body side. In our new Heat Capsaicin Warmth (HCW) model for neuropathic pain we developed a method using continuous pain with capsaicin cream combined with continuous warmth stimulation and demonstrated that this is a reliable method to induce allodynia, a key symptom of neuropathic pain. Overall the results from our studies can contribute to the selection of appropriate pain tests and pain models applied in pain research and can improve the scientific methods used in clinical trials for pain treatments.